

FARBENFABRIKEN BAYER AG

2159363

LEVERKUSEN-Bayerwerk 29. Nov. 1971

S/HM
II (Pha)

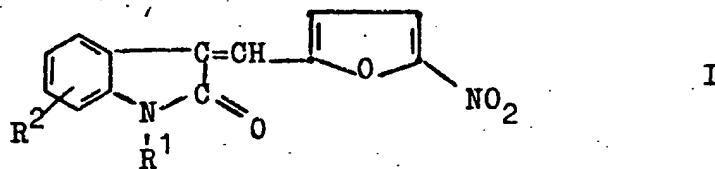
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

Antimikrobielle Mittel

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von weitgehend bekannten Nitrofuranderivaten als antimikrobielle Mittel, insbesondere als antibakterielle Mittel sowie als Futterzusatzmittel.

Es ist bereits bekanntgeworden, daß bestimmte, am Indolstickstoff unsubstituierte sowie am Indolstickstoff acylierte 3-(5-Nitro-2-furfurylidene)-oxindole eine antibakterielle Wirkung aufweisen (vgl. belgische Patentschrift 570 478). Sie zeigen jedoch verschiedene Nachteile, wie eine relativ hohe Toxizität.

Es wurde gefunden, daß die weitgehend bekannten Nitrofuran-derivate der Formel (I)



Le A 14 081

- 1 -

309824/1120

in welcher

R^1 für einen Alkylrest steht und
 R^2 für Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine
Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder Halogen
steht,

starke antibakterielle Eigenschaften sowie Eigenschaften
aufweisen, die ihre Verwendung als Futterzusatzmittel ermöglichen.

Überraschenderweise zeigen die Nitrofuranderivate der Formel I
eine erheblich höhere Wirksamkeit und eine erheblich geringere
Toxizität als die aus dem Stand der Technik bekannten Nitro-
furanderivate (z.B. solche der belgischen Patentschrift
570 478). Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe stellen somit eine
Bereicherung der Technik dar.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Nitrofuranderivate sind
durch die Formel I genau definiert und teilweise bereits
bekannt (vgl. Canadian Journal of Chemistry, Vol. 46, Nr. 13,
2189-2194).

In der Formel I stehen die Alkylreste R^1 und R^2 vorzugsweise
für Alkylreste mit 1 bis 4, insbesondere mit 1 oder 2 Kohlen-
stoffatomen. Beispielhaft seien die Methyl-, Äthyl-, n.- und
i.-Propyl- und n.-, i.- und t.-Butylreste genannt. Ganz be-
sonders bevorzugt steht für R^1 der Methylrest.

In der Formel I steht die Alkoxygruppe R^2 vorzugsweise für
eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4, insbesondere mit 1 oder 2
Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien die Methoxy-, Äthoxy-,
n.- und i.-Propyloxy- und n.-, i.- und t.-Butyloxyreste
genannt.

Halogen R² bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Chlor und Brom.

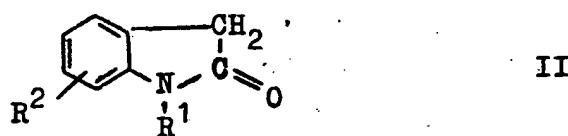
Besonders bevorzugt steht R² für Wasserstoff.

Als Beispiele für die erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffe seien genannt:

3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-N-methyl-oxindol
 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-N-äthyl-oxindol
 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-N-isobutyl-oxindol
 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-7-methyl-N-methyl-oxindol
 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-7-chlor-N-äthyl-oxindol
 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-6-methyl-N-äthyl-oxindol
 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-5-methyl-N-methyl-oxindol
 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-5-methyl-N-äthyl-oxindol

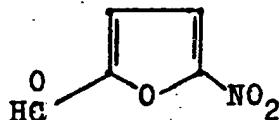
Einzelne der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffe sind neu, sie können jedoch nach bekannten Verfahren in einfacher Weise hergestellt werden.

Man erhält sie z.B., wenn man ein Oxindol der Formel (II)



in der
 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit 5-Nitrofurfural der Formel (III)



III

in Eisessig oder Acetanhydrid als Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa 80 bis etwa 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 100 und 140°C, insbesondere bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches kondensiert, wobei die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III vorzugsweise in molaren Mengen eingesetzt werden. Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäß zu verwendenden Wirkstoffe der Formel I erfolgt nach bekannten Methoden, z.B. durch Absaugen der ausgefallenen Kristalle und durch Umkristallisieren z.B. aus Methylglykol.

Die als Ausgangsverbindungen zu verwendenden Oxindole sind bekannt, bzw. nach bekannten Methoden erhältlich.

Die Wirkstoffe der Formel I weisen starke antimikrobielle insbesondere antibakterielle und antimykotische Wirkungen auf. Ihre Wirksamkeit erstreckt sich auf grampositive und gram-negative Bakterien, wobei beispielhaft folgende Bakterienfamilien, Bakteriengattungen und Bakterienarten genannt seien:

Enterobacteriaceae, z.B. Escherichia, insbesondere Escherichia coli, Klebsiella, insbesondere Klebsiella pneumoniae, Proteus, insbesondere Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Proteus rettgeri und Salmonella, insbesondere Salmonella typhi murium, Salmonella enteritidis; aus der Familie der Pseudomonadeceae, z.B. Pseudomonas aeruginosa:

aus der Familie der Micrococcaceae, z.B. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis;

aus der Familie der Streptococcaceae, z.B. Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis (Enterococcus);

aus der Familie der Mycoplasmataceae, z.B. Mycoplasma pneumoniae, Macoplasma arthritidis.

Als Pilze seien Hefen, Schimmelpilze, Dermatophyten und dimorphe Pilze genannt.

Beispielhaft seien aufgeführt:

Candida, z.B. Candida albicans, Cryptococcus, Aspergillus, z.B. Aspergillus niger, Trichophyton, z.B. Trichophyton mentagrophytes, Penicillium comune, Microsporon, z.B. Microsporon felineum. Weiterhin seien als Erreger beispielhaft noch Saprolegnia parasitica und Aeromonas liquefaciens aufgeführt.

Die ausgezeichnete und breite antibakterielle Wirksamkeit der Nitrofuranderivate der Formel I ermöglicht ihren Einsatz sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin, wobei sie

sowohl zur Prophylaxe von bakteriellen Infektionen aber auch zur Behandlung bereits eingetretener bakterieller Infektionen verwendet werden können.

Als Indikationen für den humanmedizinischen Bereich seien innere und äußere Infektionen wie Infektionen der Mundhöhle, Vagina, Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen und intestinale Infektionen, insbesondere Darminfektionen, genannt.

Für den veterinärmedizinischen Bereich stellen äußere und innere Infektionen z.B. Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen, intestinale Infektionen, intrauterine Infektionen (besonders bei oder nach *Retentio secundinarum*) und die Mastitis des Rindes typische Indikationen dar. Grundsätzlich können mit den neuen Mitteln alle höheren Tiere, insbesondere junge oder ausgewachsene Haustiere, z.B. Geflügel, wie Küken, Tauben, Katzen, Hunde, Kaninchen, Schafe, Schweine, Kühe und Rinder behandelt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel I bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3

oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylen-glykole oder Gemische der unter (a) - (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffen auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyäthylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Isopropylalkohol, Äthylcarbonat, Äthylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des

Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Suspensionsmittel z.B. äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiumhydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmasse vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der Formel I auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, wie durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen und gegebenenfalls anschließende Überführung der Mischung in die gewünschte Form, z.B. in Tabletten, mit Hilfe einer Tablettierungsmaschine.

Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral und intraperitoneal, vorzugsweise oral und lokal appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, vorzugsweise 20 bis 100, insbesondere 30 bis 80 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 2 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe, bevorzugt in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 100, vorzugsweise 10 bis 50, insbesondere 15 bis 40 mg/kg Körpergewicht.

Bei einer intraperitonealen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen. Bei der Mastitistherapie des Rindes z.B. werden etwa 10 bis etwa 1000, vorzugsweise 20 bis 500, insbesondere 40 bis 150 mg Wirkstoff je Euterviertel appliziert.

Für eine lokale Applikation kommen Zubereitungen in Frage, die etwa 0,01 bis etwa 10, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,2 bis 2 Gewichtsprozente Wirkstoff enthalten.

Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Kör-

pergewicht des zu behandelnden Objekts der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können auch als Futtermittelzusatz zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterauswertung in der Tierhaltung, insbesondere bei der Aufzucht von Jungvieh, wie z.B. Kälbern, Ferkeln, Küken, Puten und bei der Haltung von Mastvieh, wie z. B. Rindern, Schweinen usw. verwendet werden.

Die Applikation des oder der Wirkstoffe erfolgt zu diesem Zweck vorzugsweise über das Futter und/oder das Trinkwasser. Die Wirkstoffe können aber auch in Futterkonzentraten, sowie in Vitamin- und/oder Mineralsalze enthaltenden Zubereitungen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen werden dem Futter oder dem Trinkwasser in einer Konzentration von etwa 0,1 bis etwa 1000, vorzugsweise 1 bis 200, insbesondere 20 bis 100 ppm zugefügt.

Die Vermischung mit dem Futter gegebenenfalls in Form eines Praemix (z.B. Wirkstoff und Weizennachmehl) oder den Futterkonzentraten und den übrigen Futterzubereitungen erfolgt nach den üblichen Methoden.

Die starke antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ist aus den folgenden in vitro- und in vivo-Versuchen ersichtlich:

1. In vitro-Versuche (Tabellen 1 bis 3):

Die Prüfung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der grampositiven und gramnegativen Bakterien erfolgte im Klein-Medium (Fleisch-Extrakt, Pepton, Dextrose, pH 7,1) bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C und einer Bebrütungsdauer von 24 Stunden, wobei die Keimeinsaat 10^4 Keime je ml Nährmedium betrug.

Die MHK-Werte für Mykoplasmen wurden im PPLO-Medium (Beef heart for infusions 50 g, Peptone 10 g, NaCl 5 g und Dextrose und Pferdeserumzusatz) bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C und einer Bebrütungsdauer von 48 bis 72 Stunden bestimmt, wobei die Keimeinsaat 10^7 Keime/ml betrug.

Bei Hefen und Pilzen wurden die MHK-Werte in 1 % Dextrose-Fleischwasser-Bouillon, bzw. in Sabourand-Bouillon (pH 6,5) bei einer Bebrütungstemperatur von 28°C und einer Bebrütungsdauer von 72 bis 96 Stunden bestimmt, wobei die Keimeinsaat 10^5 bzw. 10^3 Keime je ml betrug.

Tabelle 1

Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) (γ /ml Nährmedium) von
3-(5'-Nitro-2' -furfuryliden)-N-methyl-oxindol

Keim	Anzahl der Stämme	MHK γ /ml
Proteus mirabilis	5	1,56-12,5
" vulgaris	5	0,8
" rettgeri	5	0,02-1,56
" morgani	5	0,2-0,8
Escherichia coli	10	0,2-0,8
Salmonella (verschiedene Species)	10	0,2-3,12
Pseudomonas aeruginosa	11	0,4-12,5
Pasteurella multocida	5	0,05-0,2
Klebsiella pneumoniae	4	0,1-0,8
Bordetella bronchiseptica	1	12,5
Alcaliegenes faecalis	1	6,25
Sarcinen	2	0,1-0,2
Neisserien	4	0,1-1,56
Corynebakterium pyogenes	3	0,02-0,4
Streptoc. faecalis	5	0,02-6,25

Fortsetzung Tabelle 1:

Keim	Anzahl der Stämme	MHK γ/ml
Streptokokken (verschiedene Species)	4	0,05-0,4
Staphylococcus aureus	18	0,05-0,4
Mykoplasmen (verschiedene Species)	4	0,02-50
Candida albicans	2	4-20

Tabelle 2

Minimale Hemmkonzentration (MHK) (γ /ml Nährmedium)
von 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-N-methyl-Oxindol

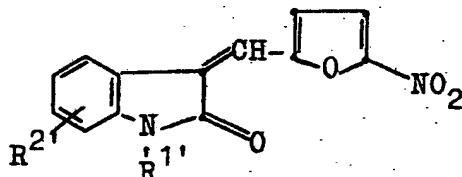
Keimart	Anzahl der Stämme	Anzahl der empfindlichen Stämme bei $0,02-0,2 \gamma$ /ml Nährmedium	$0,4-0,8 \gamma$ /ml Nährmedium	$1,56-625 \gamma$ /ml Nährmedium	$12,5 \rightarrow$
Proteus mirabilis	5		4	1	
" vulgaris	5		5		
" rettgeri	5	1	3	1	
" morgani	5	2	3		
Klebsiella	4	2	1	1	
Sarcinen	2	2			
Streptococcus faecalis	5	4		1	
Streptokokken	4	2	2		
Staphylokokken	18	16	2		
Corynebakterien	2	1	1		

309824 / 1120

Le A 14 081

Tabelle 3

Minimale Hemmkonzentrationen (in μ /ml Nährmedium) einiger weiterer Verbindungen der Formel I:



Keime	Anzahl der Stämme	$R^{2'} = H$ $R^{1'} = i.-C_4H_9$	$R^{2'} = 6-CH_3$ $R^{1'} = C_2H_5$	$R^{2'} = 7-Cl$ $R^{1'} = C_2H_5$	$R^{2'} = H$ $R^{1'} = C_2H_5$
Staphylococcus aureus	3	0,8	0,1-0,3	0,1-0,3	0,1-0,2
Sarcinen	2	1,6-50	3,2-6,2	3,1-12,5	0,8
Streptococcus (verschiedene Species)	3	1,6-50	0,6-50	3,1-12,5	0,02-25
Corynebakterium pyogenes	2	50	25-50	3,1	0,4-12,5
Escherichia coli	2	200	50	50	1,6-12,5
Klebsiella pneumoniae	1	200	50	12,5	0,8
Neisserien (verschiedene Species)	4	0,1-25	0,8-3,1	0,08-2,4	0,2-0,8
Mykoplasmen (verschiedene Species)	8	0,25-25	<0,8-100	<0,8-50	<0,8-12,5

2. In vivo-Versuche

- a.) Drei Versuchspersonen wurde 3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-N-methyl-oxindol, eingearbeitet in eine schleimhauthaftende Paste, die 2 % Wirkstoff enthielt, in die Mundhöhle gestrichen. Nach 30 Minuten Einwirkungszeit wurde die Paste entfernt und die Mundhöhlenflora mikrobiologisch auf der Blutplatte überprüft. In zwei Fällen konnten Keime überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden, in einem Fall war die Keimzahl stark reduziert.
- b.) Bei an Mastitis erkrankten Kühen wurde 3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-N-methyl-oxindol einmalig in einer Dosierung von 500 mg pro Euterviertel als Suspension intrazisternal appliziert. Die bakteriologische Kontrolle nach 24 Stunden erbrachte, daß die Keime stark reduziert, zum Teil gänzlich eliminiert waren. Weitere Kontrollen nach 36 und 48 Stunden zeigten das gleiche Ergebnis.

3. Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I als Futterzusatzmittel im Fütterungsversuch

Männlichen Eintagsküken stand Mischfutter und Wasser ad libitum zur Verfügung. Die Kontroll- und die Testgruppen bestanden aus jeweils 20 Tieren. Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Küken in % wurde bestimmt.

Versuchsgruppen	Durchschnittliche Gewichtszunahme in %	
	nach 14 Tagen	nach 4 Wochen
Kontrollgruppe: Fütterung ohne Futterzusatzmittel	100,0	100,0
Testgruppe: Fütterung mit Futter, das a.) 20 ppm b.) 50 ppm 3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)- N-methyl-oxindol enthielt.	106,1 115,2	111,0 115,7

Beispiele zur Herstellung von erfindungsgemäßen antimikrobiellen Mitteln (Formulierungsbeispiele)

1. 0,1%ige Salbe zur lokalen Behandlung

0,1 g Wirkstoff der Formel I werden mit 5 g dickflüssigem Paraffinöl angerieben. Anschließend wird so viel Salbengrundlage aus Paraffinöl und Polyäthylen zugegeben, daß insgesamt 100 g Salbe entstehen.

2. 0,1 % Creme zur lokalen Behandlung

1 g Wirkstoff der Formel I, 20 g Sorbitanmonostearat, 15 g Polyoxyäthylensorbitanmonostearat, 30 g Walrat, 100 g Natriumcetilsulfat, 135 g 2-Octyldodecanol (99-100 % Fettgehalt) und 10 g Benzylalkohol werden gemischt, mit soviel Wasser versetzt, daß 1 kg Mischung entsteht und gut verrührt.

3. 10%iger Suspensionssaft zur oralen Applikation

Zu einer Mischung von 10 g Wirkstoff der Formel I, 0,05 g Saccharinnatrium und 2 g kolloidaler Kieselsäure wird soviel Pflanzenöl gegeben, daß insgesamt 100 ml Suspensionssaft entstehen.

4. 20 mg Wirkstoff enthaltende Tabletten zur oralen Applikation

0,2 g Wirkstoff der Formel I werden mit 1 g Milchzucker und 0,3 g Maisstärke mit 0,1 g Maisstärkekleister granuliert. Das Gemisch wird durch ein Sieb mit ca. 4 bis 6 mm Maschenweite geschlagen und getrocknet. Dieses getrocknete Gemisch wird durch ein Sieb mit 0,8 bis 1 mm Maschenweite homogenisiert und dann mit 0,15 g Stärke und 0,02 g Magnesiumstearat vermischt. Die so erhaltene Mischung wird zu 10 Tabletten verpreßt.

Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen sei durch folgende Herstellungsbeispiele erläutert:

Beispiel 1:

3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-N-methyl-oxindol

14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural und 14,7 g (0,1 Mol) N-Methyloxindol werden in 50 ml Acetanhydrid eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt das 3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-N-methyl-oxindol in Form rotvioletter Kristalle aus, die abgesaugt und aus Methylglykol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 19 g (70 % der Theorie)

Fp. 215 - 217° C (nach vorherigem Sintern).

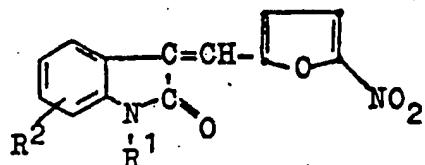
In einer dem Beispiel 1 analogen Weise werden erhalten:

Beispiel	Verbindung	Fp (°C)
2	3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-N-äthyl-oxindol	164 - 166
3	3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-N-isobutyl-oxindol	166 - 168
4	3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-7-methyl-N-methyl-oxindol	212 - 213
5	3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-7-chlor-N-äthyl-oxindol	173
6	3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-6-methyl-N-äthyl-oxindol	192
7	3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-5-methyl-N-methyl-oxindol	214 - 216 *
8	3-(5'-Nitro-2'-furfuryliden)-5-methyl-N-äthyl-oxindol *) nach vorherigem Sintern	175 - 178 *

Die als Ausgangsverbindungen benötigten Oxindole sind teilweise bekannt, bzw. können nach bekannten Verfahren erhalten werden.

Patentansprüche:

1. Antimikrobielles Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Nitrofuranderivat der Formel



in welcher

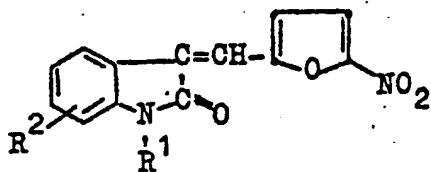
R¹ für einen Alkylrest steht und

R² für Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder Halogen steht.

2. Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Mittels, dadurch gekennzeichnet, daß man Nitrofuranderivate gemäß der Formel in Anspruch 1 mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.

3. Tierfutter, Tierfutterkonzentrate und Vitamine und/oder Mineralsalze enthaltende Zubereitungen, gekennzeichnet

durch einen Gehalt von mindestens einem Nitrofuranderivat der Formel



in welcher

R¹ für einen Alkylrest steht und

R² für Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Nitrogruppe oder Halogen steht.

4. Verwendung von Nitrofuranderivaten gemäß der Formel in Anspruch 4 in der Tierhaltung.

5. Antimikrobielles Mittel in Dosierungseinheiten, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Nitrofuranderivat gemäß der Formel in Anspruch 1 enthält oder aus einem solchen Nitrofuranderivat besteht.

6. Antimikrobielles Mittel in Form von Tabletten, Pillen, Dragees und Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Nitrofuranderivat gemäß der Formel in Anspruch 1 enthält oder aus einem solchen Nitrofuranderivat besteht.